

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

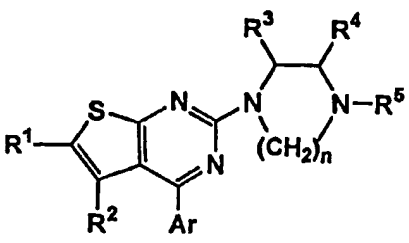
Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

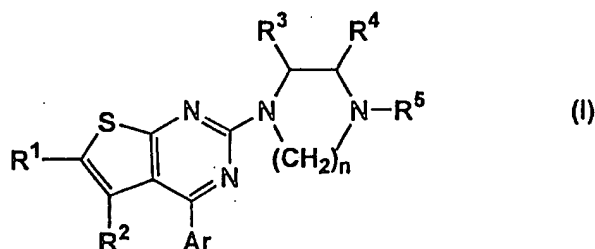
**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/505 // C07D 495/04</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/50037</p> <p>(43) 国際公開日 1998年11月12日(12.11.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01954</p> <p>(22) 国際出願日 1998年4月28日(28.04.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/115523 1997年5月6日(06.05.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 三菱化学株式会社 (MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION)[JP/JP] 〒100-0005 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 江口淳一(EGUCHI, Junichi)[JP/JP] 斎藤健一(SAITO, Ken-ichi)[JP/JP] 〒227-8502 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社 横浜総合研究所内 Kanagawa, (JP) 森 礼子(MORI, Reiko)[JP/JP] 〒194-0003 東京都町田市小川1-28-10-201 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.) 〒103-0028 東京都中央区八重洲1丁目8番12号 藤和八重洲一丁目ビル7階 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 CA, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: ANXIOLYTICS</p> <p>(54)発明の名称 抗不安薬</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract Anxiolytics containing as the active ingredient substances selected from the group consisting of [2,3-d]thienopyrimidine derivatives represented by general formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof, and hydrates and solvates of the same. In said formula R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each independently represents hydrogen, halogeno or C<sub>1-6</sub> alkyl; R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> each independently represents hydrogen or C<sub>1-6</sub> alkyl; R<sup>5</sup> represents hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, etc.; Ar represents optionally substituted phenyl, 2-thienyl or 3-thienyl; and n is an integer of 2 or 3.</p>		

## (57)要約

式 (I) [式中、 $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、又は  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基を表わし； $R^3$  及び  $R^4$  はそれぞれ独立に水素原子又は  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基を表わし； $R^5$  は水素原子又は  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基などを表わし、Ar は置換基を有していてもよいフェニル基、2-チエニル基、又は3-チエニル基を表わし；n は2又は3の整数を表わす。] で示される〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体及び薬学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む抗不安薬。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AM	アルメニア	FR	フランス	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AT	オーストラリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SN	セネガル
AU	オーストラリア	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	US	米国
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CH	スイス	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CI	コートジボアール	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CM	カメルーン	JP	日本	NZ	ニュー・ジーランド		
CN	中国	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KC	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CZ	チェッコ	KR	韓国	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア		

## 明 細 書

## 抗 不 安 薬

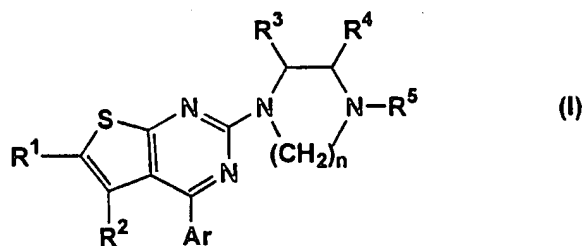
## 技術分野

本発明は全般性不安障害に代表される神経症性障害、ストレス関連障害及び身体表現性障害の予防及び／又は治療に有用な抗不安薬に関するものである。

## 背景技術

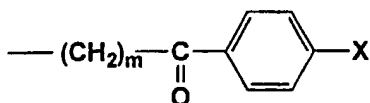
神経症性障害は状況にそぐわない病的な不安を特徴とする精神疾患であり、緊張、焦燥感などの症状、振顫、筋緊張、発汗、動悸、心窩部の不快などの訴えを伴うことが多い。本疾患の治療薬としてはベンゾジアゼピン系の薬物が主として用いられているが、副作用としてその薬理作用である筋弛緩作用や鎮静催眠作用に基づく眠気、ふらつき、脱力、倦怠感などが知られており、記憶障害が生じることもある。また、薬物依存が生じた例が報告されている。近年、これらの副作用を改善した新しい抗不安薬としてセロトニン 1 A 受容体刺激薬が開発されているが、抗不安作用が弱いことが報告されている。

一方、下記の式：

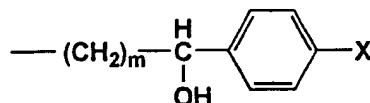


〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は水素原子、ハロゲン原子又は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表わし、 $R^3$ 及び $R^4$ は水素原子又は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表わす。 $R^5$ は①水素原子若しくは $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、

②



若しくは



( $m$ は1～3の整数を表わし、 $X$ はハロゲン原子を表わす。)、又は

③ $\text{---CO---NH---R}^6$ 

( $R^6$ は $C_1\sim C_6$ のアルキル基を表わす。)を表わす。 $Ar$ は置換基を有していてもよいフェニル基又は2-チエニル基若しくは3-チエニル基を表わす。 $n$ は2又は3の整数を表わす。)で示される〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体が知られている(特公平3-67071号公報、特公平5-48208号公報)。

これらの刊行物には、上記一般式で示される〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体がレセルピンによる体温下降作用に対する拮抗作用を有し、心身症、躁うつ病をはじめとする種々の抑うつ症状に対する改善薬として有用であることが開示されている。具体的には、 $R^1 = \text{CH}_3$ ;  $R^2 = \text{H}$ ;  $R^3 = \text{H}$ ;  $R^4 = \text{H}$ ;  $R^5 = \text{H}$ ;  $Ar = \text{フェニル}$ ;  $n = 2$ の化合物(No. 1)、 $R^1 = \text{CH}_3$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ ;  $R^3 = \text{H}$ ;  $R^4 = \text{H}$ ;  $R^5 = \text{H}$ ;  $Ar = \text{フェニル}$ ;  $n = 2$ の化合物(No. 4)、 $R^1 = \text{H}$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ ;  $R^3 = \text{H}$ ;  $R^4 = \text{H}$ ;  $R^5 = \text{H}$ ;  $Ar = \text{フェニル}$ ;  $n = 2$ の化合物(No. 5)、 $R^1 = \text{Cl}$ ;  $R^2 = \text{H}$ ;  $R^3 = \text{H}$ ;  $R^4 = \text{H}$ ;  $R^5 = \text{H}$ ;  $Ar = \text{フェニル}$ ;  $n = 2$ の化合物(No. 7)、 $R^1 = \text{CH}_3$ ;  $R^2 = \text{H}$ ;  $R^3 = \text{H}$ ;  $R^4 = \text{H}$ ;  $R^5 = \text{H}$ ;  $Ar = 2\text{-フルオロフェニル}$ ;  $n = 2$ の化合物(No. 14)、 $R^1 = \text{CH}_3$ ;  $R^2 = \text{H}$ ;  $R^3 = \text{H}$ ;  $R^4 = \text{H}$ ;

$R^5 = H$ ;  $Ar = 2$ -ブロモフェニル;  $n = 2$ の化合物 (No. 15)、 $R^1 = CH_3$ ;  $R^2 = H$ ;  $R^3 = H$ ;  $R^4 = H$ ;  $R^5 = H$ ;  $Ar = 2$ -メチルフェニル;  $n = 2$ の化合物 (No. 16)、 $R^1 = CH_3$ ;  $R^2 = H$ ;  $R^3 = H$ ;  $R^4 = H$ ;  $R^5 = H$ ;  $Ar = 2$ -シアノフェニル;  $n = 2$ の化合物 (No. 20) について、マウスを用いてのレセルピンによる体温下降作用に対する50%拮抗作用用量 ( $ED_{50}$ ) が開示されている。

また、同公報には上記のNo. 1の化合物、No. 14の化合物、No. 16の化合物がラットの電気ショックによる受動的回避反応障害モデル (記憶障害モデル) に対して活性を有し、初老期痴呆、脳障害後遺症による記憶障害などの脳の高次機能障害の改善剤として有用であることが開示されている。

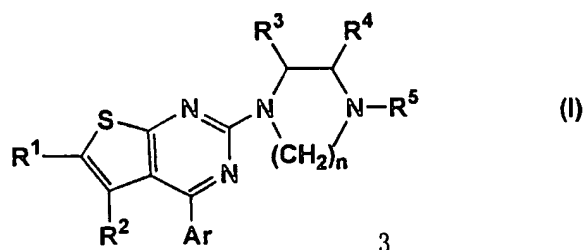
しかしながら、これらの刊行物には、上記化合物が抗不安薬として有用であることは何ら示唆ないし教示されていない。

#### 発明の開示

本発明は、抗不安作用を有する医薬を提供することを課題としている。また本発明の別の課題は、上記の作用を有し、かつ眠気、健忘、依存性などの副作用が実質的に軽減された医薬を提供することにある。

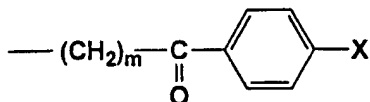
本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、抗うつ作用を有することが知られている特定の〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体が優れた抗不安作用を有しており、神経症性障害、ストレス関連障害及び身体表現性障害の予防や治療に有用であることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

すなわち本発明は、下記式 (I) :

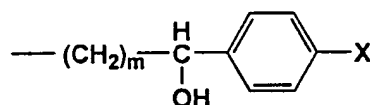


〔式中、 $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、又は  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基を表わし； $R^3$  及び  $R^4$  はそれぞれ独立に水素原子又は  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基を表わし； $R^5$  は①水素原子若しくは  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基、

②



若しくは



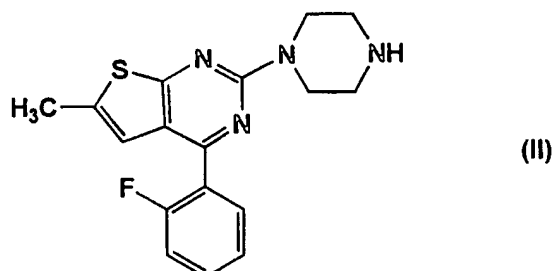
（式中、 $m$  は 1 ～ 3 の整数を表わし、 $X$  はハロゲン原子を表わす。） 、又は

③  $\text{---CO---NH---R}^6$

（式中、 $R^6$  は  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基を表わす。） を表わし； $A_r$  は置換基を有していてもよいフェニル基、2-チエニル基、又は3-チエニル基を表わし； $n$  は 2 又は 3 の整数を表わす。〕で示される〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体及び薬学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む抗不安薬を提供するものである。

この発明の好ましい態様として、 $A_r$  がハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$  のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$  のアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、及びアルキル置換アミノ基からなる群から選ばれる 1 個又は 2 個以上の置換基、好ましくは 1 個の置換基を有していてもよいフェニル基、2-チエニル基、又は 3-チエニル基である上記抗不安薬が提供される。

さらに好ましい態様として、〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体が下記式 (II) :



で示される化合物である上記の抗不安薬が提供される。また、上記発明の好ましい態様として、神経症性障害、ストレス関連障害及び身体表現性障害の予防及び／又は治療に用いる上記の抗不安薬が提供される。

また本発明の別の態様により、有効成分である上記式 (I) で表される〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体及び薬学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質と製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態の上記抗不安薬；上記抗不安薬の製造のための上記式 (I) で表される〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体及び薬学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用；並びに、上記式 (I) で表される〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体及び薬学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の予防及び／又は治療有効量を哺乳類動物に投与する工程を含む、病的な不安を伴う疾患、例えば全般性不安障害、混合性不安抑うつ障害などの不安障害又は不安に起因する身体症状を予防及び／又は治療する方法が提供される。

#### 図面の簡単な説明

第1図は、式 (I) で表される化合物をラットに投与した時の被ショック回数を測定した結果を表わす図である。



第2図は、式（I）で表される化合物をラットに投与した時の高架式十字迷路における open arm 侵入割合（%）を測定した結果を表す図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

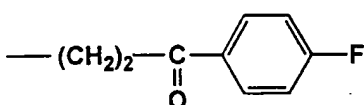
本発明の上記予防・治療剤は、前記式（I）で示される〔2，3-d〕チエノピリミジン誘導体及び薬学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含むことを特徴としている。

前記の定義中、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等を挙げることができ、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基等を挙げることができる。ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子等のいずれを用いてもよく、アルキル置換アミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等を挙げることができる。

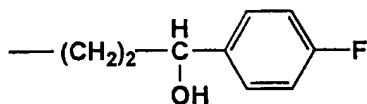
一般式（I）で示される〔2，3-d〕チエノピリミジン誘導体の薬学的に許容される塩として酸付加塩等を用いることも本発明の範囲に含まれる。該酸付加塩としては、塩酸、リン酸、硫酸等の無機酸との塩、酢酸、ギ酸、クエン酸、パラトルエンスルホン酸等の有機酸等との塩、又はアミノ酸との塩などが挙げられる。塩や遊離形態の化合物の他、これらの任意の水和物あるいは溶媒和物を本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。上記化合物と溶媒和物を形成し得る溶媒として、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル等を挙げることができるが、本発明の医薬には生理学上許容される溶媒和物であるエタノール溶媒和物等を用いることが好ましい。

上記一般式（I）に包含される化合物は、それ自体が特公平3-67071

号公報に開示された公知の化合物であるか、あるいは同公報に記載された方法により容易に合成することができ、当業者が容易に入手することができる化合物である。上記一般式に包含される化合物のうち、 $R^1$ が水素原子、ハロゲン原子又は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基である化合物、 $R^2$ が水素原子又は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基である化合物、 $R^3$ 及び $R^4$ がそれぞれ独立に水素原子若しくは $C_1 \sim C_6$ のアルキル基である化合物、 $R^5$ が水素原子、

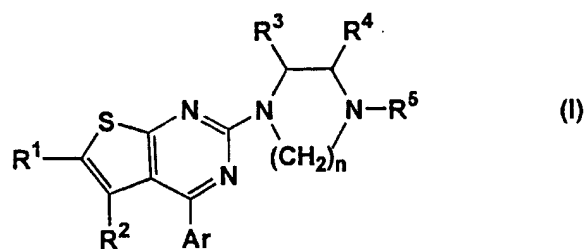


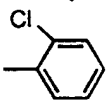
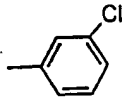

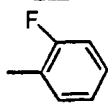
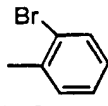
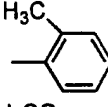
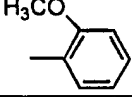
若しくは

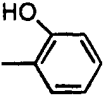
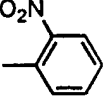
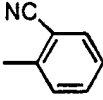
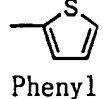
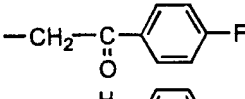
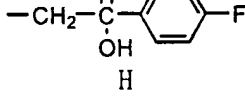
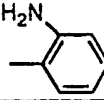


である化合物、 $Ar$ がハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、及びシアノ基からなる群から選ばれる1個又は2個以上、好ましくは1個の置換基を有していてもよいフェニル基又は2-チエニル基である化合物は本発明の医薬の有効成分として好ましい化合物である。

本発明の医薬の有効成分として好適な化合物を以下に例示するが、本発明の医薬の有効成分は下記の化合物に限定されることはない。



化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Ar	R <sup>5</sup>
1	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	Phenyl	H
2	H	H	2	H	H	Phenyl	H
3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	2	H	H	Phenyl	H
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	Phenyl	H
5	H	CH <sub>3</sub>	2	H	H	Phenyl	H
6	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	H	H	Phenyl	H
7	Cl	H	2	H	H	Phenyl	H
8	Br	H	2	H	H	Phenyl	H
9	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	Phenyl	H
10	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	Phenyl	H
11	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H		H
12	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H		H
13	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H		H
14	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H		H
15	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H		H
16	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H		H
17	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H		H

18	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H		H
19	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H		H
20	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H		H
21	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H		H
22	CH <sub>3</sub>	H	2	CH <sub>3</sub>	H	Phenyl	H
23	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	Phenyl	
24	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	Phenyl	
25	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H		

例えば、上記表－１に例示された化合物のうち、特に好ましい化合物として、No. 14の化合物を例示することができるが、この化合物は特公平３－６７０７１号公報及び特公平５－４８２０８号公報に具体的に示されている。なお、特公平３－６７０７１号公報及び特公平５－４８２０８号公報には、本発明の有効成分である前記化合物がレセルピンによる体温下降作用に対する拮抗作用を有すること、並びにラットの電気ショックによる受動的回避反応障害モデルに対して活性を有していることより、これらの化合物が心身症、躁うつ病をはじめとする種々の抑うつ症状に対する改善薬として有用であり、また初老期痴呆、脳障害後遺症による記憶障害などの脳の高次機能障害の改善剤としても有用であることが示されているが、これらの化合物が抗不安作用を有することは具体的に何ら説明されていない。

本発明の医薬は抗不安作用を有しており、抗不安作用を有する。従って、本発明の医薬品は、病的な不安が特徴となる神経症性障害、例えば全般性不安障害などの治療及び／又は予防を目的とする抗不安薬として用いることができる。

また従来、抗不安薬はストレス関連障害及び身体表現性障害などの不安が関与する疾患の治療に用いられており、本発明の医薬はこれらに対して適用可能である。

本発明の医薬の有効成分である上記化合物及び薬学的に許容されるその塩、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質は、それ自体を医薬として患者に投与してもよいが、一般的には、これらの有効成分の1種又は2種以上を含む医薬組成物を製造して患者に投与することが好適である。このような医薬組成物として、錠剤、カプセル剤、細粒剤、散剤、丸剤、トローチ、舌下剤、又は液剤などの経口投与用の製剤、あるいは、注射剤、座剤、軟膏、貼付剤などの非経口投与用の製剤を例示することができる。

経口投与用の錠剤又はカプセル剤は、通常は単位投与物として提供され、結合剤、充填剤、希釈剤、打錠剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、香味剤及び湿潤剤のような通常の製剤用担体を添加して製造することができる。錠剤は、この当業界で周知の方法に従って、例えば、腸溶性コーティング剤を用いてコーティングすることができ、例えば、セルロース、マンニトール、又はラクトースなどの充填剤；澱粉、ポリビニルポリピロリドン、澱粉誘導体、又はナトリウム澱粉グリコラートなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；ラウリル硫酸ナトリウムなどの湿潤剤を用いて製造してもよい。

経口投与用の液剤は、例えば水性又は油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ剤又はエリキシル剤などの他、使用前に水又は適当な媒体により再溶解されうる乾燥製剤として提供される。このような液剤には、通常の添加剤、例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル又は水素化食用脂肪のような沈澱防止剤、レシチン、ソルビタンモノオレート、アラビアゴムのような乳化剤、アーモンド油、精留ココナッツ油、油状エステル（例えばグリセリンのエステル）、プロピレングリコール、エチルアルコールのような（食用油も包含しうる）非水性媒体、p-ヒドロキシ安息香酸のメ

チルエステル、エチルエステル、若しくはプロピルエステル、又はソルビン酸のような保存剤、及び必要に応じて通常の香味剤又は着色剤を配合することができる。

経口投与用の製剤は、混合、充填、又は打錠などの当業界で周知の方法により製造することができる。また反復配合操作を用いて、多量の充填剤などを使用した製剤中に有効成分を分布させてもよい。非経口投与用の製剤は、一般には、有効成分である化合物と滅菌媒体とを含有する液体単位投与量製剤として提供される。非経口投与用の溶液は、通常、化合物を媒体に溶解させて滅菌濾過し、次に適当なバイアル又はアンプルに充填して密封することにより製造される。安定性を高めるために、組成物を凍結させた後にバイアル中に充填し、水を真空下で除去してもよい。非経口懸濁液は、実質的に非経口溶液の場合と同じ方法で製造されるが、有効成分を媒体に懸濁させてエチレンオキッドなどにより滅菌することにより好適に製造できる。また、有効成分が均一分布となるように、必要に応じて界面活性剤、湿潤剤等を添加してもよい。

有効成分である上記化合物の投与量は、治療や予防の目的、治療又は予防すべき疾患の種類、患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定すればよいが、通常の場合、成人1日あたり経口投与により0.01mg～1,000mg程度を投与することができ、好ましくは1～100mgである。このような投与量を1日あたり1～数回に分けて投与するのが望ましい。

#### 実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。本発明の医薬の有効成分として、上記表-1に例示されたNo. 14化合物 ( $R^1 = CH_3$  ;  $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$  ;  $Ar = 2$ -フルオロフェニル ;  $n = 2$  : 以下、実施例において「本発明化合物」と略記する。) の1塩酸塩・1水和物を用い、以下の試験を行った。

### 実施例 1

不安モデルとして、Vogel型コンフリクト法 (Vogel, J. R. 他, *Psychopharmacologia*, 21:1-7, 1971) を用いた。本法では飲水量を制限し渇水状態にしたラットを実験装置 (室町機械MCV-005) に入れ、吸い口から水を飲むと床のグリッドから電撃ショックを与えることにより実験的葛藤 (コンフリクト) 状況を設定し、指標として被ショック回数を測定する。電撃ショックの負荷により飲水回数は減少する (コンフリクト行動) が、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬の投与により、飲水回数が増加することが報告されている。

実験には予め実験装置に慣らしたWistar系雄性ラットに40時間の絶水を負荷し、電撃ショックを負荷しない条件で動物を10分間実験装置に入れた時に100回以上飲水した個体のみを用いた。プレテストとして更に28時間の絶水後、ラットを再び実験装置に入れ、ラットが20回の飲水した時点から電撃ショック (240VAC、内部抵抗230k $\Omega$ 、2秒) の負荷を開始した。ショックはラットが20回飲水する毎、あるいは2秒間連続して飲水する毎に負荷し、3分間のプレテストで被ショック回数が20回未満の動物のみを本実験に用いた。プレテスト30分後に被験化合物を経口投与し、更に1時間後にプレテストと同条件で本実験を行い、被ショック回数を測定した。結果を第1図に示す。本発明化合物を投与した群ではコントロール (溶媒投与群) に比べて有意に飲水回数が増加しており、本発明化合物が抗コンフリクト作用を有することが示された。

### 実施例 2

不安モデルとして、高架式十字迷路法 (Pellow, S. et al., *Journal of Neuroscience Methods*, 14, 149-167, 1985) を用いた。本法では、壁のある走行路 (enclosed arm) と壁のない走行路 (open arm) が十字に直交した

高架の迷路を用いる。通常、ラットを迷路上に置くと、ラットは open arm 上で不安を感じることから、open arm に比べて enclosed arm に滞在する割合が長くなる。抗不安薬の投与により open arm に滞在する割合が増加し、逆に不安惹起が報告されている薬物の投与によりその割合が減少することが報告されている。

実験には Wistar 系雄性ラットを用いた。ラットに被検化合物を経口投与し、1 時間後に迷路中央にラットを置き、5 分間行動を観察して open arm に侵入した割合（open arm 侵入回数 / (open arm 侵入回数 + enclosed arm 侵入回数) × 100 [%]）を算出した。結果を第 2 図に示す（\* :  $p < 0.05$ , Dunnett test）。本発明の抗不安薬を投与した群ではコントロール群（溶媒投与群）に比べて有意に open arm に侵入した割合が増加していた。

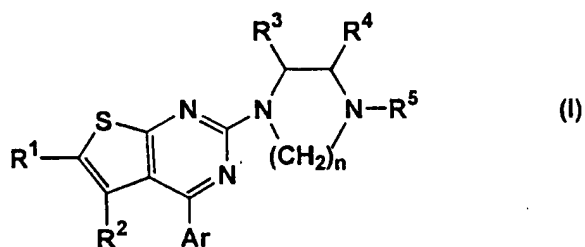
#### 産業上の利用可能性

本発明の医薬は抗不安作用を有しており、全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス反応、外傷後ストレス障害、適応障害、身体表現性自律神経機能不全などの神経症性障害、ストレス関連障害及び身体表現性障害の予防及び／又は治療に有用である。



## 請求の範囲

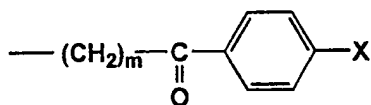
## 1. 下記一般式 (I) :



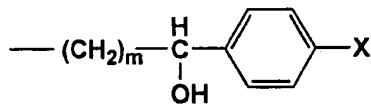
[式中、 $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、又は  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基を表わし； $R^3$  及び  $R^4$  はそれぞれ独立に水素原子又は  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基を表わし； $R^5$  は

①水素原子若しくは  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基、

②



若しくは



(式中、 $m$  は 1 ～ 3 の整数を表わし、 $X$  はハロゲン原子を表わす。)、又は

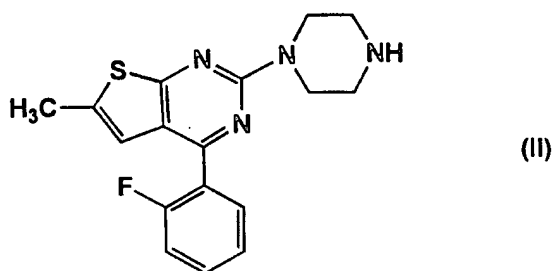
③  $-CO-NH-R^6$

(式中、 $R^6$  は  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基を表わす。)を表わし； $Ar$  は置換基を有していてもよいフェニル基、2-チエニル基、又は3-チエニル基を表わし；

n は 2 又は 3 の整数を表わす。] で示される〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体及び薬学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む抗不安薬。

2.  $A_r$  がハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$  のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$  のアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、及びアルキル置換アミノ基からなる群から選ばれる 1 個又は 2 個以上の置換基を有していてもよいフェニル基、2-チエニル基、又は 3-チエニル基である〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体及び薬学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む請求の範囲第 1 項に記載の抗不安薬。

3. 〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体が下記の式 (II) :



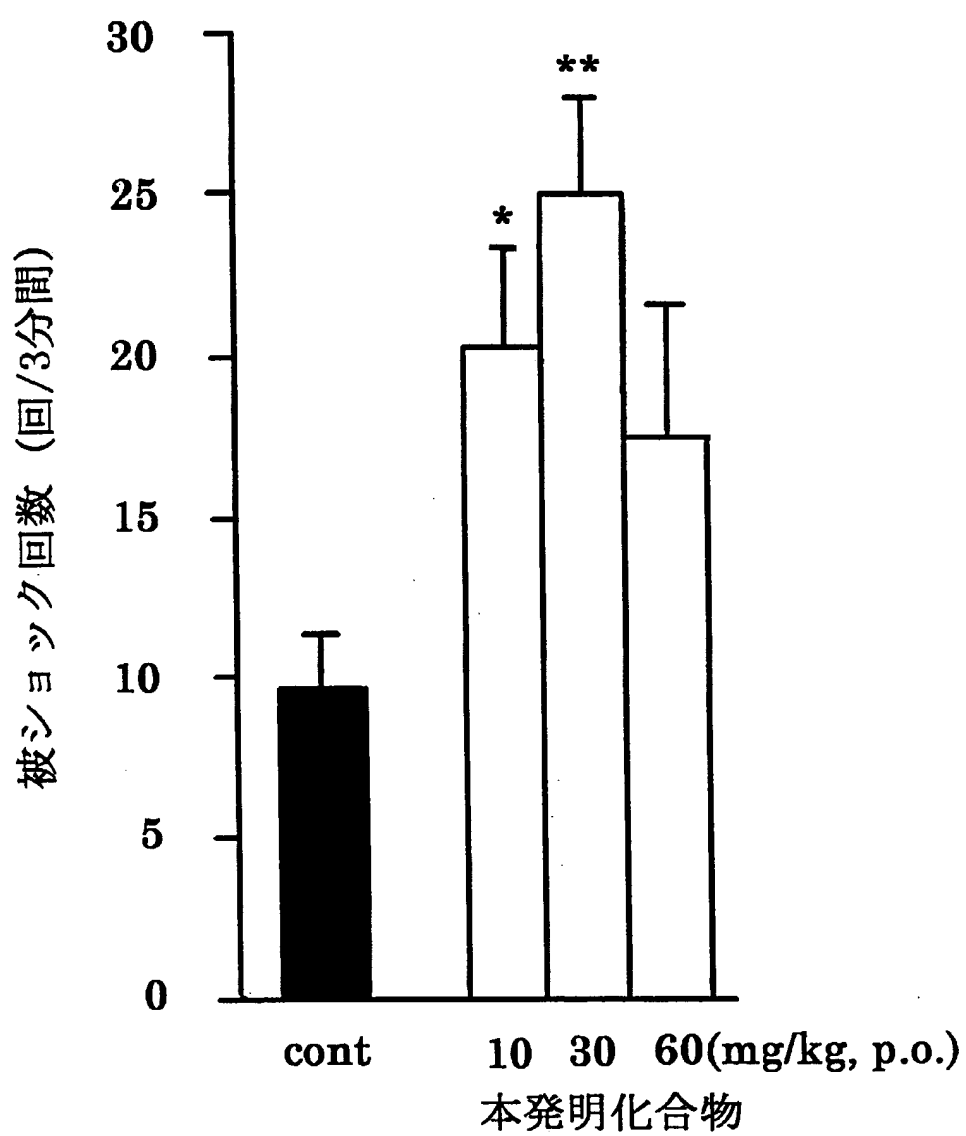
で示される化合物である請求の範囲第 1 項に記載の抗不安薬。

4. 神経症性障害の予防及び／又は治療に用いる請求の範囲第 1 項ないし第 3 項のいずれか 1 項に記載の抗不安薬。
5. ストレス関連障害の予防及び／又は治療に用いる請求の範囲第 1 項ないし第 3 項のいずれか 1 項に記載の抗不安薬。
6. 身体表現性障害の予防及び／又は治療に用いる請求の範囲第 1 項ないし第 3 項のいずれか 1 項に記載の抗不安薬。
7. 請求の範囲第 1 項に記載の一般式 (I) で示される〔2, 3-d〕チエノピリミジン誘導体及び薬学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び

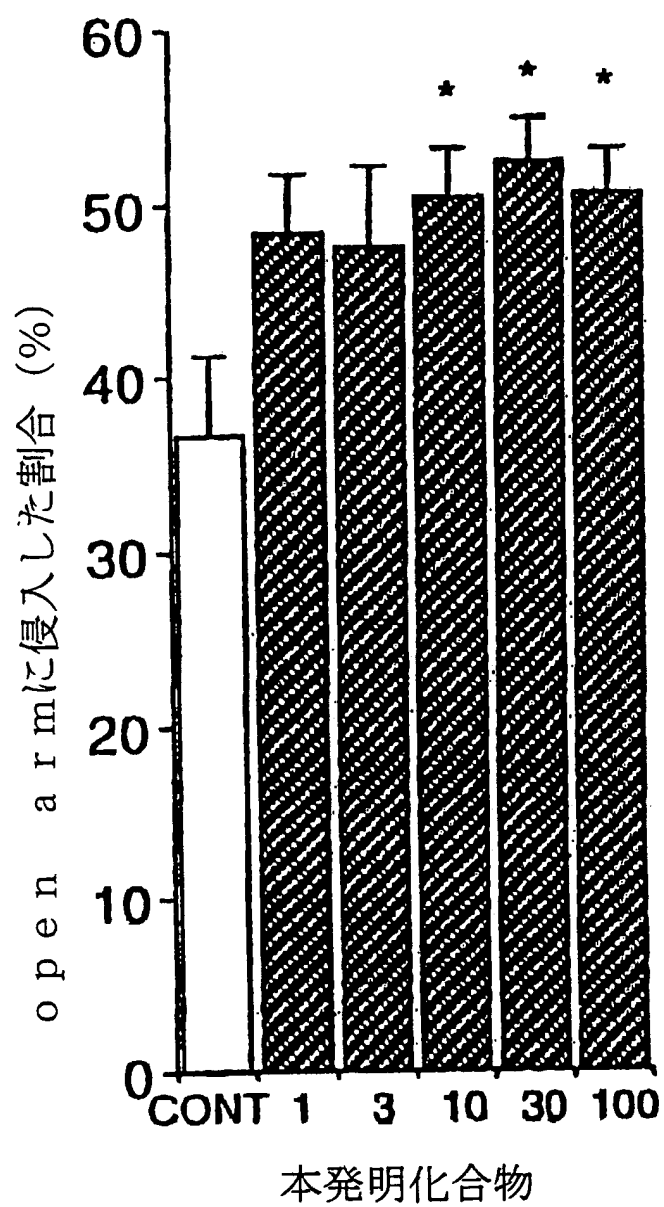
それらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む抗不安薬の製造のための上記物質の使用。

8. 神経症性障害、ストレス関連障害、又は身体表現性障害の予防及び／又は治療方法であって、請求の範囲第1項に記載の一般式（I）で示される〔2，3-d〕チエノピリミジン誘導体及び薬学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の予防及び／又は治療有効量を患者に投与する工程を含む方法。

第1図



第2図



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01954

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/505 // C07D495/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/505, C07D495/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1998 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1998

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1998

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REG (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 60-146891, A (Mitsubishi Chemical Industries Ltd.), August 2, 1985 (02. 08. 85) & EP, 150469, B1	1-7
A	JP, 1-249769, A (Bristol-Myers Co.), October 5, 1989 (05. 10. 89) & US, 5001130, A	1-7
A	JP, 6-192268, A (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED), July 12, 1994 (12. 07. 94) & US, 5272148, A & EP, 587048, A2	1-7
A	JP, 5-213960, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), August 24, 1993 (24. 08. 93) & US, 5597918, A & EP, 601184, A1	1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
July 27, 1998 (27. 07. 98)Date of mailing of the international search report  
August 4, 1998 (04. 08. 98)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/JP98/01954****C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 5-202051, A (F. HOFFMANN-LAROCHE AKTIENGESELLSCHAFT), August 10, 1993 (10. 08. 93) & EP, 519307, A2 & US, 5387585, A	1-7

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01954

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
It pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/01954

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/505 //C07D495/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/505, C07D495/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1998  
 日本国公開実用新案公報 1971-1998  
 日本国登録実用新案公報 1994-1998

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REG (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 60-146891, A (三菱化成工業株式会社), 2. 8月. 1985 (02. 08. 85) & EP, 150469, B1	1-7
A	J P, 1-249769, A (プリストルーマイアーズ コムパニー), 5. 10月. 1989 (05. 10. 89) & US, 5001130, A	1-7
A	J P, 6-192268, A (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 12. 7月. 1994 (12. 07. 94) & US, 5272148, A & EP, 587048, A2	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 07. 98

国際調査報告の発送日

04.08.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

福井 悟

4 C

9550

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 5-213960, A (吉富製薬株式会社), 24. 8月. 1993 (24. 08. 93) & US, 5597918, A & EP, 601184, A1	1-7
A	J P, 5-202051, A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AKTIENGESELLSCHAFT), 10. 8 月. 1993 (10. 08. 93) & EP, 519307, A2 & US, 5387585, A	1-7

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/01954

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 1 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
人の身体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。